

Année 1951

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CYNA HENRI

né le 9 Mars 1924, à Lodz (Pologne)

N°
459

présentée et soutenue publiquement le

1951

LA PÉNÉTRATION CUTANÉE DES HORMONES SEXUELLES

INTÉRÊT DE CETTE NOTION
DANS LE DÉPISTAGE
DE CERTAINES MALADIES PROFESSIONNELLES

PRÉSIDENT : M. L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur

SOCIÉTÉ D'ÉDITION D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
99, boulevard Saint-Michel
PARIS (5°)

1951

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

CYNA HENRI
né le 9 Mars 1924, à Lodz (Pologne)

présentée et soutenue publiquement le

1951

LA PÉNÉTRATION CUTANÉE
DES HORMONES SEXUELLES

INTÉRÊT DE CETTE NOTION
DANS LE DÉPISTAGE
DE CERTAINES MALADIES PROFESSIONNELLES

PRÉSIDENT : M. L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur

SOCIÉTÉ D'ÉDITION D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
99, boulevard Saint-Michel
PARIS (5^e)

1951

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Lœper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique ..	MONDOR (H.)
	Cochin
	QUÉNU (J.)
	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Cliniques médicales	BÉNARD (H.)
	Hôtel-Dieu
	Bichat
	Cochin
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeut. ..	LIARVIER (P.)
	Piété
	LIAN (C.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.)
	Tarnier
	Baudelocque
	PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)
Clinique physico-pathologique des problèmes ali- mentaires (chaire à titre personnel)	RICHT (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)

Médecine du Travail
Médecine légale
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie chirurgicale
Pathologie exotique
Pathologie expérimentale et comparée
Pathologie médicale
Pathologie et thérapeutique générales
Pharmacologie et matière médicale
Physiologie
Physique médicale
Radiologie médicale
Technique chirurgicale
Thérapeutique

MM.
DESOILLE (H.)
PIÉDELIEVRE (R.)
GAILLIARD (H.)
DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
LAVIER (G.)
LEMAIRE (A.)
MOREAU (R.)
DE GENNES (L.)
HAZARD (R.)
BINET (L.)
STROHL (A.)
DESGREZ (H.)
MOULONGUET (P.)
TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch.
	DEBEYRE (J.)
	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), Pr. s. ch.
	BUSSEY (F.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
	NEVOT A.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
	ETTORI (J.) Pr. s. ch.
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.) Pr. s. ch.
	SCHAPIRA (G.)
Dermato	
Syphiligraphie	DEGOS (R.)
	BULLIARD (H.) Pr. s. ch.
Histologie	COUJARD (R.)
	DESCLAUX (P.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)
Hygiène	BOYER (J.)
	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
	GAULTIER (J.)
Neurochirurgie	N...
Neurologie	SEZE (S. de)
	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
Obstétrique	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
	VARANGOT (J.)
Ophtalmologie	OFFRET (G.)
	DESVIGNES (P.)
Oto-rhino- laryngologie	HALPHEN (E.) Pr. s. ch.
	MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale	CHABAUD
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.)
	BAUMANN (J.)
	GOSSET (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
	LAURENCE (G.)
	LÉGER (L.)
	OLIVIER (Cl.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (M.)
	ROUX (M.)
	RUDLER (J.-C.)
	VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale	MERKLEN (P.)
	BERNARD (J.)
	BOUDIN (G.)
	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DECOURT (J.)
	DOMART (A.)
	DREYFUS (Gilbert).
Pathologie médicale	FAUVERT (R.)
	HAMBURGER (J.)
	KOURILSKY (R.)
	LAMY (M.)
	MAURIC (G.)
	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
Pédiatrie	LAPLANE (R.)
	MARIE (J.)
	LÉVY (Mlle J.)
Pharmacologie	Pr. s. ch.
	CHEYMOL (J.-H.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.-L.)
	DOGNON (A.) Pr. s. ch.
Physique médicale	DJOURNO (A.)
	GOUGEROT (L.)
Psychiatrie	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	BROUET, chargé de l'enseignement.
Urologie	KUSS (R.)

rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM. BASSET (A.) (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (A.) (Obstétrique),
GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale), LE LORIER (V.) (Obstétrique),
VAUDESCAL (R.) (Obstétrique).

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.			
Clinique chirurgicale	{	Clinique médicale	{	AMELINE (A.)	MARCHAL (G.)
				FUNCK-BRENTANO (P.)	MOUQUIN (M.)
				MÉNÉGAUX (G.)	SOULIÉ (E.)
				PATEL (J.)	
				SICARD (A.)	
Clinique médicale	{	Clinique obstétricale	{	BOULIN (R.)	DIGONNET (L.)
				BROUET (G.)	ECALLE (G.)
		CACHERA (R.)	LACOMME (M.)		
		DELARUE (A.)	SUREAU (M.)		
		GARCIN (J.)			
		HAGUENAU (M.)	Clinique ophtalmol.	RENARD (G.)	
		LENÈGRE (J.)	Clinique oto-rhino- laryngologique ..	AUBIN (A.)	
	Clinique urolog.	COUVELAIRE (R.)			

MM.

Secrétaire de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	{ Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.) LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE
A MA MÈRE

assassinés par les nazis

*Modèles de dévouement et d'affection
immense.*

*C'est avec leur souvenir que ma vie et
mon travail se poursuivent.*

A MON ONCLE LÉON

mort pour la Liberté

Exemple de courage et d'abnégation.

A MON ONCLE ARNOLD

*Son affection paternelle a été pour moi
un soutien permanent.*

AUX MIENS

A SUZON, Institutrice,

HENRI, Ingénieur du Corps des Ponts et Chaussées,

LUCIEN, Interne des Hôpitaux de Paris,

MARCEL, Radio-technicien.

*Leur fraternelle sollicitude, leur amitié
de tous les instants me restent très chers.*

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES

A MON MAITRE

*Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON,
Professeur de Clinique d'Hydro-Climatologie
thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,*

*qui a bien voulu me faire le très grand honneur de
présider cette thèse.*

*Qu'il me permette d'exprimer mon admiration pour
son œuvre et son enseignement.*

A MON MAITRE

*Monsieur le Docteur H. Pierre KLOTZ,
Médecin des Hôpitaux,*

qui a inspiré cette thèse.

*Qu'il soit remercié ici pour l'enseignement qu'il dis-
pense et l'exemple qu'il nous montre à tous les instants.*

Qu'il veuille bien accepter ma respectueuse amitié.

A

*Monsieur le Professeur M.-F. JAYLE,
Professeur à la Faculté de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,*

*qui m'a grandement aidé à l'élaboration de ce travail.
Son enseignement m'a été particulièrement précieux.*

A

*Monsieur le Professeur H. DESOILLE,
Professeur de Médecine du Travail
à la Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Avec toute ma reconnaissance pour son enseignement.

LA PÉNÉTRATION PERCUTANÉE DES HORMONES SEXUELLES

INTÉRÊT DE CETTE NOTION DANS LE DÉPISTAGE DE CERTAINES MALADIES PROFESSIONNELLES

par H. CYNÀ

Si l'étude scientifique de la pénétration cutanée des hormones sexuelles est toute récente, il semblerait, si l'on se fie à W. Schiller, que les Orientaux l'aient utilisée empiriquement il y a plusieurs siècles. En effet, dans une nouvelle chinoise, « Le Lotus d'or », tirée d'un livre du XVI^e siècle, écrit par le Chinois Wang-Shih-Cheng, on signale cette thérapeutique employée pendant le long règne de Hui-Tsung (XII^e siècle). La technique consiste à prendre un cinquième d'once d'un onguent rouge : cette quantité suffit à oindre le pénis 110 fois. Les effets de ces frictions, avec cette faible dose (0,0515 gr.), sont décrits d'une façon très imagée :

« Quels sont, dit l'auteur, les mérites de ce médicament ? Ils donnent une nouvelle force aux membres et au ventre, les testicules sont régénérés, le pénis revigoré... En cent jours, vos cheveux et votre barbe deviennent de nouveau noirs ; en mille jours, votre corps redevient puissant, votre denture plus solide, vos yeux plus clairs et votre corps se redresse. »

Schiller signale un autre remède de ce type importé par le sinologue Hirth, au XIX^e siècle, et qui aurait été employé en Chine dans le traitement de l'aménorrhée et de la dysménorrhée, entre le IV^e et le V^e siècle de notre ère.

En fait, il faudra attendre les premières publications de B. Zondek, en 1929, pour que l'étude scientifique de l'hormonothérapie, par voie percutanée, soit entreprise en Europe et aux Amériques. Les différents travaux ont été poussés soit vers des recherches physiologiques, soit vers des applications thérapeutiques. L'étude des intoxications est encore plus récente et la première publication de P. Fitzsimons ne remonte qu'à 1944.

I. — BASES PHYSIOLOGIQUES

Les premières publications de B. Zondek (Klin. Wochensch., **48**, 1929, p. 2229, et Lancet —, 14 mai 1938, p. 1107) ne traitent que de la folliculine.

En frottant le dos rasé d'une souris castrée avec une solution huileuse d'hormone, il obtient l'œstrus, mais il faut sept fois plus d'hormone que par voie générale. Dès 1935, il note que la glande mammaire répond mieux que l'utérus ou le vagin. En frottant la peau de la région mammaire d'un cobaye mâle avec de l'hormone folliculaire, il constate que le sein traité augmente ainsi que l'autre et que les deux seins secrètent du lait.

Il s'attache très vite à démontrer le rôle décisif du solvant et la supériorité de l'éther, de l'alcool et du benzol sur l'huile ; on peut, en effet, provoquer l'œstrus avec une quantité de 0,3 microgrammes par jour d'œstrone dans du benzol et de l'éther, alors que cette même quantité, dissoute dans l'huile, ne provoque pas d'œstrus chez les mêmes souris castrées.

Zondek étudie l'action de la folliculine chez les cobayes mâles par des applications de 100 unités souris par jour : les testicules diminuent de volume, perdent 40 % de leur poids en 8 jours et 60 % en 36 jours.

L'administration de 500 U.S. d'œstrone deux fois par semaine sur des rats pesant 40 et 50 grammes provoque une diminution très nette du volume des testicules qui remontent dans la cavité abdominale.

La folliculine en application locale freine les fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse et les doses de 10.000 U.S. par semaine de benzoate d'œstradiol provoquent, chez des rats ou des rates, des retards de croissance et des retards d'augmentation de poids de près de 40 % en onze semaines. Dans un solvant organique, il faut des doses encore plus petites pour obtenir le même résultat.

La folliculine longtemps appliquée provoque, par ailleurs, une tumeur hypophysaire chez des rates castrées.

Ces différentes actions (sur l'œstrus, anti-mâle, sur l'hypophyse) et le rôle primordial du solvant ont été étudiées par les différents auteurs qui ont abordé la question de la pénétration cutanée des hormones sexuelles.

L'action sur l'œstrus se caractérise surtout par la transformation de l'épithélium vaginal qui prend le type kératinisé, que ce soit sur des souris ou sur des babons femelles castrées (Burrows et Kennaway ; Loeser).

La réaction locale est d'ailleurs plus intense si l'application est faite au niveau d'un organe récepteur tel que la glande mammaire (Chamberlin, Gard-

ner et Allen). C'est sur l'augmentation du mamelon que Jadassohn établit son « test du mamelon » qui permet d'apprécier l'action des œstrogènes.

L'action anti-mâle ne se caractérise pas uniquement par une atrophie testiculaire, mais également par une diminution du volume des vésicules séminales, une hernie scrotale et une augmentation des lobes postérieurs de la prostate qui amène une gêne à l'évacuation de la vessie (Burrows et Kennaway).

Le tableau suivant établit, d'après ces deux auteurs, la comparaison entre les effets obtenus, par des applications d'œstrone sur la peau de souris, sur l'utérus et le vagin, et sur la prostate.

VAGIN et UTERUS	PROSTATE
Épaississement et kératinisation de l'épithélium vaginal.	Transformation de la couche de cellules glandulaires bordant les alvéoles prostatiques en épithélium stratifié.
Distension du vagin par des masses de kératine.	Distension des alvéoles prostatiques par des masses de kératine.
Rétention d'urine avec distension de la vessie et hydronéphrose.	
Suppuration du contenu de l'utérus distendu.	Suppuration du contenu de la prostate distendue.

Chez les coqs Leghorn blancs, l'application folliculinique sur la crête amène une atrophie de celle-ci.

L'expérimentation ne s'est pas bornée aux œstrogènes naturels, mais s'est faite avec les œstrogènes synthétiques sur des rates blanches castrées, des lapines castrées et des rats. Les résultats ont été semblables sinon plus importants (Emmens ; Leighty, Wick et Jeffries ; Miescher et Gasche ; Valette et Cavier).

La réceptivité sexuelle chez des cobayes castrées est pour Leighty, Wick et Jeffries deux fois plus grande avec l'œstrone qu'avec le stilboestrol. Quand ils utilisent 10 gammas d'œstrone en solution huileuse ou alcoolique, il leur faut 2 ou 3 fois plus de progestérone pour obtenir le même résultat que lorsque ces 10 gammas sont injectés en S.C. en solution huileuse. Avec 10 gammas de stilboestrol il faut 6 ou 8 fois plus de progestérone.

Un effet curieux, non signalé par Zondek, est l'inhibition de la pousse des poils chez des chiens préalablement tondus et rasés après l'application de

faibles quantités (2 à 6 microgrammes) d'œstrone dissoutes dans de l'huile ou de l'alcool.

L'intérêt le plus grand réside dans le choix du véhicule. Si les premières expériences de Zondek ont été faites avec un solvant huileux, Emmens, dans un travail d'ensemble sur les véhicules utilisés en hormonothérapie percutanée (œstrogènes naturels et synthétiques, progestérone et androgènes) montre que les substances volatiles comme le benzène, l'éther ou l'alcool à 96° sont plus actives que l'huile ou la lanoline. Il trouve même que le benzène se montre souvent égal ou supérieur à l'injection S.C. d'une solution huileuse (en particulier dans l'étude de l'augmentation de poids de la prostate et des vésicules séminales de rats albinos mâles, castrés, suivant l'onction quotidienne de 0,5 mg de testostérone dans 0,1 ml de solvant pendant dix jours.)

Valette et Cavier ont constaté, après de nombreuses expériences sur des groupes de rates castrées, que, bien mieux que l'huile et l'alcool, c'est l'eucalyptol qui est le meilleur solvant, car son temps de pénétration n'excède pas son temps d'évaporation. Ainsi, par voie transcutanée, des applications de dihydro-folliculine dans de l'eucalyptol donnent de meilleurs résultats, chez ces rates castrées, que des injections sous-cutanées de solution huileuse. Avec des œstrogènes de synthèse, cette action est 2 à 4 fois plus intense.

Doses en U. I.	S. C. en solution huileuse	Sur la peau		
		Alcool seul	$\frac{1}{2}$ Alcool + $\frac{1}{2}$ Eucalyptol	Eucalyptol seul
2,5				20
5			20	45
7,5		25	30	66
10	21,7	40	54	82
12,5			69	
15	53,2	50	90	91
20		75		

Tableau indiquant le pourcentage de résultats positifs obtenus dans chaque cas avec la dihydro-folliculine (kératinisation du vagin avec disparition des leucocytes).

Les études, toutes récentes, du professeur Jayle, sur les hormones œstrogènes et progestatives appliquées sur la peau montrent que les liquides les plus pénétrants sont les solvants miscibles à l'eau, de nature alcoolique ou glycolique, surtout si on leur ajoute certaines essences, des substances phénoliques ou thiophéniques et certaines substances hyperémiantes comme le camphre ou les salicylates. Utilisant ces solvants, il montre que l'œstrone ou l'œstra-

diol sont trois fois et demie plus actifs par application cutanée que par injections en solution huileuse.

Reprenant tous les travaux antérieurs et en faisant la synthèse, Jayle explique que la rapidité comme le mécanisme de la pénétration cutanée sont essentiellement fonction du véhicule utilisé.

La pénétration ne devient notable que si les corps gras sont finement divisés en phase acqueuse, grâce à l'intervention d'agents tensio-actifs comme le tri-éthanol-amine et des dérivés sulfonés.

La benzoylation de la folliculine retardant sa diffusion au point d'injection, et comme l'activité hormonale est dans une certaine mesure inversement proportionnelle à la vitesse de diffusion de l'hormone, on peut en déduire que l'estérification de la folliculine ou de la testostérone augmente leurs activités biologiques respectives en ralentissant leur pénétration dans la circulation à partir du lieu de leur injection.

On peut donc expliquer l'augmentation de l'activité biologique des hormones stéroïdes libres par voie percutanée par leur stockage préalable dans les lipoides intra-dermiques à partir desquels ces substances diffusent lentement et progressivement dans la circulation.

La recherche du meilleur véhicule a également dominé l'étude de la pénétration cutanée de la progestérone et des androgènes.

Si, pour Emmens, le meilleur solvant est le benzène, Valette et Cavier préfèrent l'eucalyptol pour la progestérone. Mais l'activité ainsi obtenue avec le meilleur solvant ne se montre pas supérieure à celle des injections intramusculaires. Au-delà de 0,6 mg, les réponses deviennent plus faibles par voie cutanée. Même quand la dose dépasse 1 mg les réponses restent identiques, comme s'il se produisait une saturation du derme.

En ce qui concerne les androgènes, l'accord est loin d'être fait entre les différents auteurs. Si Zondek trouve un net avantage à l'emploi de l'huile, Miescher et Gasche ne trouvent pas de différence d'action entre les androgènes dissous dans de l'alcool à 98° et dans de l'huile de sésame. Valette et Cavier utilisent toujours l'eucalyptol comme solvant, mais ne constatent pas de nette différence entre les voies per-cutanée et sous-cutanée. Jayle, par contre, note, ainsi que les deux auteurs suisses, que la testostérone-base agit beaucoup mieux en per-cutanée qu'en sous-cutanée, alors que les résultats sont inverses avec le propionate.

II. — APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Dès que les premières expériences se furent montrées satisfaisantes, des applications thérapeutiques furent tentées. Les premières études physiologiques, ayant été faites avec des œstrogènes, ce sont eux que l'on employa tout d'abord.

Zondek traite des aménorrhées primaires et secondaires par deux frictions de 5 cc. par jour d'une solution contenant 2.000 à 3.000 unités souris par cc. d'une solution d'œstrone. De bons résultats cliniques furent obtenus en faisant suivre les frictions d'œstrone par des injections sous-cutanées de progestérone.

R. S. Finkler, en 1939, traite 37 malades présentant des symptômes de vulvo-vaginite sénile par onction et par voie orale et note une plus grande activité et de meilleurs résultats cliniques par voie per-cutanée.

Mischell et Motyloff confirment les bons résultats de ce traitement chez d'autres malades soignées pour vulvo-vaginite sénile, qui sont améliorées en deux à trois semaines. Ils obtiennent des résultats aussi satisfaisants dans les bouffées de chaleur de la ménopause.

Klaften traite 68 malades, dont les deux tiers sont ménopausées : il s'agit de 54 prurits vulvaires, 6 kraurosis primaires et 8 vulvites leucoplasiques. Après un traitement de douze semaines, il obtient 66 % de guérisons.

Netter et Weill-Fage étudient sur 20 femmes castrées l'action de deux solutions différentes : l'une contenant de l'œstrone et l'autre œstrone et di-éthyl-stilboestrol. Les signes cliniques régressent et les frottis évoluent vers une formule d'activité œstrogénique lorsqu'au départ la formule est d'inactivité. Mais l'action est éphémère et la dose de di-éthyl-stilboestrol nécessaire pour équilibrer les malades castrées est nettement supérieure à la dose utile par voie buccale.

En 1938, Foss traite avec succès un eunuque post-pubéral, un eunuquoïde de 60 ans, et une puberté retardée chez un jeune homme de 18 ans avec des applications cutanées d'androgène associées à des injections intra-musculaires. Il est évidemment difficile de juger ici de l'efficacité de la voie per-cutanée seule.

Fleischer et Kuschner appliquent la testostérone par voie cutanée chez cent parturientes, de 19 à 36 ans, afin de bloquer la montée laiteuse. Ils obtiennent 68 résultats très satisfaisants, 29 partiels et 3 négatifs. Pour ces auteurs, l'action serait surtout celle d'une diminution du pouvoir de la prolactine hypophysaire plutôt que sa suppression.

Abarbanel fait intervenir, dans la thérapeutique de la dysménorrhée, deux notions essentielles pour la pénétration per-cutanée du propionate de testostérone : la nature du véhicule et la concentration d'hormone par unité de volume.

Siguier, Jayle et Bertheaux ont également utilisé la pénétration per-cutanée d'androgène chez les asthéniques présentant un taux faible de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes.

F. Jayle, J. Vallin et S. Wandel, dans une publication toute récente, rapportent le cas de 33 malades présentant toutes des signes cliniques et cyto-hormonaux d'hypofolliculinie.

Ils utilisent 3 solutions pénétrantes différentes :

La 1^{re} contenant 0,5 mg d'œstrone par cc.

La 2^e contenant 0,5 mg d'œstrone par cc., plus 3 mg de diéthylstilboestrol. par cc.

La 3^e contenant 5 mg de progestérone.

Chez toutes les malades, ils ont obtenu des virages de frottis vers le type hyperfolliculinique (plus de 40 % de cellules acidophiles, des leucocytes et du mucus), ou de type ovulatoire (plus de 40 % de cellules acidophiles, sans leucocytes ni mucus).

Ils ont été frappés du rôle de ces applications sur le psychisme ou la frigidité des malades. Des doses trop fortes ont même donné des phénomènes d'excitation et d'insomnie.

Dans plusieurs cas, ils ont constaté la persistance de l'amélioration après la suspension du traitement.

A ces résultats remarquables, obtenus dans des cas d'hypofolliculinie, il nous semble intéressant d'ajouter les succès non moins brillants obtenus par la thérapeutique percutanée dans les cas d'hyperfolliculinie.

Chez des hyperfolliculiniques de la phase folliculaire (décharge d'œstrogènes dès la première partie du cycle menstruel, frottis avec majorité de cellules acidophiles dès le 6^e jour du cycle), Jayle et Vallin préconisent trois injections de 25 mg de propionate de testostérone les 6^e, 8^e et 10^e jours du cycle, suivies de doses plus faibles d'un mélange de progestérone et de testostérone appliquées sur la peau dans un solvant pénétrant pendant la phase lutéale. On obtint 2.000 U.I. par 24 heures de folliculine le 8^e jour du cycle.

Chez 21 malades hyperfolliculiniques par insuffisance cortico-lutéale (pourcentage élevé de cellules acidophiles en phase lutéale, endometre utérin œdémateux et hémorragique, élimination des glycuronidates butylosolubles (G.B.S.) présentant une faible dénivellation pendant la phase lutéale, phénol stéroïdes normaux, courbe thermique normale), les mêmes auteurs appliquent

du 15^e au 24^e jour du cycle 4 mg de progestérone plus 1 mg de testostérone et des extraits cortico-surrénaux dans des solvants pénétrants. 10 malades sont complètement guéries, 8 très améliorées, 3 peu ou pas améliorées.

Chez les aménorrhéiques hyperfolliculiniques (augmentation des phénolstéroïdes et du rapport G.B.S./17 céstéroïdes) ils prescrivent l'association progestérone-testostérone.

Il nous paraît, enfin, très intéressant de rapporter le traitement spectaculaire d'une aménorrhée avec hyperandrogénisme signalé par J. Brêt, Bonan et Jayle.

Une jeune fille, réglée une seule fois à l'âge de 16 ans, présente épisodiquement un écoulement sanguin pendant un jour seulement. L'élimination urinaire des 17 céstéroïdes est de 15 mg et les G.B.S. de 19,5 mg.

Donc léger hyperfonctionnement surrénalien sans manifestation clinique, sinon un léger hirsutisme.

Application matin et soir de 20 gouttes d'une solution représentant 3 mg de diéthylstilboestrol et 0,5 mg de folliculine par jour.

Au bout de 20 jours, arrêt du traitement : les règles apparaissent pendant un jour.

Reprise du traitement pendant 20 jours : apparition des règles pendant 2 jours.

Troisième traitement : règles pendant 3 jours.

On réduit la dose de moitié et les règles apparaissent, cependant, régulièrement et durant 3 jours.

Les deux mois suivants, on ramène le nombre de gouttes à 5 pendant 10 jours et le rythme et l'abondance se maintiennent.

L'état général est très amélioré : augmentation du poids, disparition de l'état anxieux. Les 17 céstéroïdes sont à 6,8 mg.

L'intérêt de cette thérapeutique hormonale par voie percutanée est, tout d'abord, d'éviter les multiples injections nécessitées, habituellement du moins, pour les hormones naturelles détruites par voie buccale.

Un autre avantage est d'administrer l'hormone au contact même des récepteurs (seins, vagin, etc...).

Mais l'intérêt majeur réside dans le fait, pour Jayle, que l'activité hormonale n'est pas la même suivant ces différentes voies d'administration. C'est, ainsi, que la folliculine, par voie percutanée serait hypophyso-stimulante, neuro-excitatrice et hypothalamo-stimulante, alors que l'éthinyl-œstradiol, par exemple, serait hypophyso-inhibiteur.

De plus, l'action est d'autant plus grande que l'hormone est introduite plus lentement, ce qui n'est obtenu que par la voie percutanée qui évite la

servitude des injections répétées (3 gammas de folliculine injectés en une fois ont moins d'action que trois injections totalisant 1 gamma).

Nous voyons que l'intérêt de la voie percutanée n'est pas seulement technique, mais également théorique, puisque le mode d'action hormonal varie suivant la voie d'introduction utilisée.

La voie percutanée semble beaucoup plus physiologique, tant par les doses introduites que par le rythme de leur diffusion.

III. — LES INTOXICATIONS

L'extraordinaire développement de l'industrie des hormones a amené différents auteurs à constater les premiers troubles déterminés par l'emploi et la manipulation des œstrogènes et des andogènes.

1°) Les œstrogènes.

Le cas d'intoxication par les œstrogènes naturels le plus souvent cité est celui de Max et Joseph Goldzieher (1949), mais le fait avait déjà été signalé par Scarff et Smith et par Fitzsimons antérieurement.

En effet, dès 1942, Scarff et Smith signalèrent une intoxication avec le stilbœstrol chez deux hommes de 18 et 23 ans ayant manipulé cet œstrogène synthétique respectivement pendant 12 et 10 semaines. Après un temps de latence de 12 et 10 semaines, une gynécomastie apparut ; des biopsies furent faites chez ces deux malades trois et cinq semaines après la cessation du travail. Les coupes ont révélé un degré marqué d'hyperdéveloppement épithélial dans les acini, mais pas d'invasion du tissu interstitiel par les cellules épithéliales. Les modifications étaient plus marquées chez le malade le plus longtemps exposé.

Fitzsimons, deux ans plus tard, présente dans une étude d'ensemble le problème de l'intoxication professionnelle par les œstrogènes. Aux deux précédents, elle en ajoute 18 autres pris parmi les 38 hommes travaillant à la fabrication du stilbœstrol (ouvriers, chimistes, laborantins). L'exposition au stilbœstrol a varié de deux semaines à dix-huit mois.

Le premier symptôme de l'intoxication est un prurit du mamelon ; une petite zone d'épaississement, sous l'aréole, apparaît ensuite, souvent unilatérale. Si l'exposition continue, un nodule se forme, qui va donner — en se développant — au sein de l'homme l'aspect de celui d'une adolescente.

Le stilbœstrol est absorbé non seulement par voie cutanée, mais par voie respiratoire. Fitzsimons confirme ce fait : des frottis vaginaux, effectués sur des souris ovariectomisées, placées pendant des périodes de trois jours dans différents endroits où le stilbœstrol est manipulé, montrent l'absorption de l'œstrogène. Si des mesures d'aération et de protection supplémentaires sont employées, les frottis ne subissent pas de transformation.

L'observation de Max et Joseph Goldzieher, devenue classique, est encore plus démonstrative : un malade de 44 ans consulte pour une impuissance remontant à quatre ans. Marié à 21 ans, père de 4 enfants, il avait eu jusqu'alors une activité sexuelle normale. Employé depuis 18 mois dans une entreprise pharmaceutique, il était chargé d'extraire et de purifier les œstro-

gènes des urines de parturientes. Durant ces manipulations, ses mains entraient en contact fréquent avec des solutions très concentrées d'œstrogène. Six mois après le début de son travail, il a noté une augmentation de volume de ses seins, une diminution de poids, des céphalées, une chute de sa libido ainsi qu'une diminution de volume de son pénis trois mois après.

À l'examen, ses seins sont de consistance lobulaire, les aréoles sont sombres, les mamelons pigmentés et érectiles. Les testicules sont diminués de volume, le pénis est petit. L'excrétion urinaire des œstrogènes est de 185 gammas par 24 heures (normale : 15 à 24 gammas).

Après six semaines de traitement par 75 milligrammes de propionate de testostérone et 60 milligrammes d'acétate de préanénolone par semaine, en injections intra-musculaires, les céphalées ont disparu, les seins ont diminué de volume et la libido est revenue. L'excrétion des œstrogènes est de 11 gammas par 24 heures.

Les observations encore plus récentes de Rita S. Finkler et Guy H. Fisk confirment les observations de Goldzieher, bien qu'on ne retrouve pas la totalité des signes cliniques rapportés par lui. Fisk signale des excrétions quotidiennes d'œstrogène allant jusqu'à 298 et 400 gammas chez ses cinq malades qui sont restés exposés en moyenne 6 mois (surtout à l'œstrone).

2°) Les androgènes.

Par contre, nous n'avons retrouvé dans la littérature aucun cas d'intoxication androgénique chez la femme. Aussi croyons-nous en rapporter la première observation. C'est à l'extrême obligeance et aux conseils de nos maîtres, MM. L. Justin-Besançon, Klotz et Desoille que nous le devons.

Mme Antoinette B..., 29 ans, travaille depuis 1939 comme aide chimiste dans des laboratoires. De 1939 à 1944, elle est exposée, dans son service, aux vapeurs de benzène ; elle signale déjà à ce moment quelques épistaxis et une formule sanguine avec anémie et leucocytose.

Elle interrompt son travail pour grossesse et ne le reprend qu'en mai 1947 où elle est de nouveau exposée aux vapeurs de benzène. On voit aussitôt apparaître :

- de l'œdème de la face avec placard rouge vif ;
- du prurit intense au cou, à la face. Rien, aux mains qui, cependant, sont découvertes pendant les manipulations.

Elle obtient un arrêt de travail d'un mois.

En juillet 1947, elle reprend la manipulation du benzène qui n'a plus lieu à l'air libre, pour des raisons de transformation matérielle.

Entre juillet 1947 et mai 1949, l'utilisation du benzène est interrompue, soit par intermittence, soit complètement durant six mois.

En mai 1949, la malade est affectée à la fabrication du méthyl-testostérone. Deux mois après le début du travail, elle présente un léger érythème prurigineux. Six mois après, apparaissent des pustules d'acné à la face, à la partie supérieure du thorax et du dos.

À l'examen on note les éléments cutanés rouges centrés, le plus souvent, sur une pustule purulente. Ces éléments sont prurigineux. La malade aurait constaté une recrudescence particulière de cette acné après un temps de préparation durant lequel elle utilise l'éther isopropylique. De plus, une pilosité sur la lèvre supérieure, un duvet sous-mentonnier apparaissent avec une modification de la voix qui devient rauque. En même temps, elle constate un retard de ses règles, de dix jours chaque mois, et une diminution de leur abondance.

Pas de modification du caractère.

Du point de vue général : l'auscultation cardio-pulmonaire est normale ; la tension artérielle est de 12-7 ; les réflexes tendineux et photo-moteur sont normaux. On constate la présence d'un ganglion inflammatoire dans la région cervicale gauche

Examens de laboratoire :

Dosages des 17 céstéroïdes (Laboratoire du Professeur Justin-Besançon).

28-6-50	3,88 mg/24 heures	700 cc. d'urine
29-6-50	4,16 mg/24 heures	850 cc. d'urine
30-6-50	3,85 mg/24 heures	600 cc. d'urine
3-7-50	5,2 mg/24 heures	1.300 cc. d'urine
4-7-50	5,78 mg/24 heures	850 cc. d'urine

-- Dosage de la folliculine : au 8^e jour du cycle, le 6-7-50 (Labor. M. Delaville).
Urines de 24 heures : 1.360 cc. : moins de 204 U.I.

-- Dosage des hormones gonadotropes : moins de 13,6 U.S. en 24 heures.

Le 6 juillet, on pratique des tests cutanés à la méthyl-testostérone pure et en solution alcoolique.

Lecture à 24 heures (le 7-7-50) : aucune réaction locale aux différents produits, mais apparition de nouveaux éléments d'acné au niveau de la face et de la poitrine, ainsi qu'une maturation des éléments anciens.

Lecture à 48 heures (le 8-7-50) : la poussée d'acné s'étend et s'accroît.

-- Dosages des 17 céstéroïdes après les tests :

7-7-50	5,13 mg/24 heures	950 cc. d'urine
8-7-50	9,5 mg/24 heures	1.900 cc. d'urine

La malade sort de l'hôpital et cesse toute activité professionnelle. Après un mois, elle est hospitalisée à nouveau et l'on fait les constatations suivantes :

L'éruption acnéique est en pleine régression et il ne reste plus que les cicatrices.

Les règles sont survenues à leur date normale.

-- Un nouveau dosage de la folliculine donne : 114 U.I. en 24 heures.

Le 9 août, on pratique les mêmes tests que précédemment.

24 et 48 heures après, on ne note aucune réaction locale, mais — dès le 2^e jour et pendant les jours suivants — apparition d'une nouvelle poussée acnéique à distance.

Au 8^e jour, quelques éléments d'acné apparaissent aux points d'application des tests et la malade signale l'augmentation de son duvet à la lèvre supérieure. Les règles sont apparues avec huit jours de retard, après l'application des tests.

Deux mois et demi après la cessation de toute manipulation testostéronique et malgré la reprise du travail, dans un autre service, l'éruption acnéique est complètement effacée. La malade prétend qu'il lui suffit d'entrer dans la pièce où l'on manipule les androgènes ou leurs précurseurs, pour qu'apparaissent une ou deux lésions acnéiques vite avortées, comme si s'était constituée chez elle une augmentation de la sensibilité cellulaire, vis-à-vis des effets pharmacodynamiques provoqués par les androgènes.

EN RÉSUMÉ, la malade que nous avons étudiée a présenté, après un travail de quelques mois d'aide chimiste comportant la manipulation et l'inhalation de substances androgènes, des signes d'intoxication androgénique divers : éruption acnéique très intense, modifications de la voix et de la pilosité, troubles des règles.

La preuve de la relation existant entre ces divers troubles et l'activité professionnelle de ce sujet a été apportée par une série de tests et de contre-épreuves qui ont affirmé, chez notre malade, le rôle toxique de la pénétration percutanée des androgènes.

L'influence néfaste de l'inhalation de vapeurs ou de poussières suggérée par notre malade demanderait une étude plus approfondie ; mais, dès à présent, nous croyons intéressant de rapprocher ces données de faits expérimentaux rapportés par P. Fitzsimons. Elle place des souris ovariectomisées, pour des périodes de trois jours, dans différentes parties de l'atelier où un certain nombre de mesures de protection (évacuation, nettoyage) semblent avoir été prises. Dès qu'une de ces mesures de protection, même la plus minime, vient à être défaillante, le frottis vaginal chez ces souris devient positif. On voit donc que l'absorption se fait d'une façon permanente, même par des doses infinitésimales, et il serait intéressant d'étudier ces absorptions au stade préclinique.

D'autre part, on pourrait utiliser cette méthode pour vérifier de façon systématique l'efficacité des mesures d'hygiène prises dans les ateliers afin d'éviter l'intoxication des laborantines.

CONCLUSIONS

Il apparaît que, depuis Zondek, la pénétration percutanée des hormones sexuelles a été longuement étudiée et expérimentée.

Les applications nombreuses qui en ont découlé ont démontré que la voie percutanée ne présente pas seulement un intérêt technique, mais aussi un intérêt théorique, car les actions obtenues ne sont pas absolument superposables à celles obtenues par la voie sous-cutanée :

- action propre sur les récepteurs (sein, vagin, utérus) et
- action hypophyso-stimulante, neuro-excitatrice et hypo-thalamo-stimulante.

Les intoxications professionnelles par cette voie nous ont particulièrement intéressés. Si, depuis 1944, des cas d'intoxication œstrogénique avaient été signalés, nous apportons le premier cas d'intoxication androgénique chez une femme travaillant avec le méthyl-testostérone. Cette intoxication a été démontrée par les tests cutanés et les différents examens qui ont été effectués.

Ces exemples doivent nous inciter à rechercher les nombreux cas d'intoxication légère qui ne se manifestent, chez la femme, que par des troubles des règles, chez l'homme par une légère gynécomastie ou une baisse de la libido.

De plus, ils doivent nous amener à étudier, comme l'a déjà fait Fitzsimons, les moyens de protection les plus appropriés pour éviter cette intoxication et, éventuellement, à demander d'inscrire cette maladie au tableau des affections professionnelles.



BIBLIOGRAPHIE

- ABARBANEL (A. R.) — Percutaneous administration of testosterone propionate for dysmennorrhea. *Endocrinology* **26**, mai 1940, p. 765.
- BONHOMME (J.) — Absorption cutanée des œstrogènes. *Sem. des Hôp., Paris*, n° 50, 6-7-1950, p. 2444.
- BRET (J.), BONAN et JAYLE (M. F.). — Aménorrhée avec hyperandrogénisme. *Soc. d'Obst.*, 6-11-50.
- BURROWS (H.) et KENNAWAY (N. W.) — On some effects by applying œstrin to the skin of mice. *The Amer. Jour. of Cancer*, **20**, janv. 1934, p. 48.
- CHAMBERLIN (T. L.), GARDNER (W. U.) et ALLEN (E.) — Local responses of the « sexual skin » and mammary glands of monkeys to cutaneous applications of œstrogen. *Endocr.* **28**, mai 1941, p. 753.
- ELLER (J. J.) et ELLER (W. D.). — Estrogenic ointments. Cutaneous effects of topical applications of natural estrogens with reports of 321 biopsies. *Arch. of Dermat. and Syph.* **59**, avril 1949, p. 449.
- EMMENS (S. W.) — The inunction of sex hormones on the skin. *Jour. of Endocr.* **2**, n°s 3 et 4, sept. 1941, p. 368.
- FINKLER (R. S.) et ANTROPOL (W.) — Histological changes in the senile vagina induced by estrogenic therapy administered orally and by induction. *Endocr.* **25**, déc. 1939, p. 925.
- FINKLER (R. S.) — Toxic effects of Estrogens. *J.A.M.A.*, 5-11-1949, p. 738.
- FISK (G. H.) — Œstrogen absorption and toxicity in male workers in a chemical plant. *The Can. Med. Ass. Jour.* **62**, mars 1950, p. 285.
- FITZSIMONS (P.) — Gynaecomastia in stilbœstrol Workers. *Brit. Jour. of Indust. Mem.* **1**, n° 4, oct. 1944, p. 235.
- FLEISCHER (A. J.) et KUSHNER (J. I.) — Inhibition of lactation. Percutaneous use of testosterone. *Jour. of Clin. Endocr.* **1**, n° 5, mai 1941, p. 407.
- FOSS (G. L.) — Percutaneous absorption of male hormone : its practical application to human therapy. *Lancet*, 3-12-1938, p. 1285.
- FOSS (G. L.) — Clinical administrations of Androgens. A comparison of various methods. *Lancet*, 4-3-1939, p. 502.
- GOLDZIEHER (M. A.) et GOLDZIEHER (J.) — Toxic effects of percutaneously absorbed estrogens. *J.A.M.A.* **140**, n° 14, 6-8-1949, p. 1156.
- GREENBLATT (R. B.), TORPIN (R.) et BROWN (W. R.) — Diethylstilbœstrol : clinical evaluation of various modes of administration. *J.A.M.A.* 18-1-1941, p. 256.
- GREENE (R. R.), OPPENHEIMER (E.), BURILL (N. W.) et NELSON (D.) — The effects of different types of ointment on the percutaneous potency of androgens. *Endocr.* **29**, déc. 1941, p. 979.
- GROOME (J. R.) — A local use for testosterone. *Lancet*, 23-9-1939, p. 722.
- JADASSHON (W.), VEHLINGER (E.) et ZURCHER (W.) — Zur Vergrößerung der Meerschweinbrustwarze durch Hormone. *Helv. Med. Acta*, **4**, 1937, p. 199.
- JAYLE (M. F.), VALLIN (Y.) et WANDEL (S.) — Résultats expérimentaux et cliniques obtenus avec les hormones œstrogènes et progestatives appliquées sur la peau. *Bull. de la Soc. de Gyn. et d'Obst. de Paris*, **2**, n° 4 bis, 1950.
- JAYLE (M. F.) et VALLIN (Y.) — Pathogénie et Traitement de l'Hyperfolliculinite. *C. R. Soc. Franç. Gyn.* XX^e Année, n° 6, déc. 1950, p. 201.
- KLAFTEN (E.) — Contribution of the treatment of essential pruritis and kraurosis vulvae. *The Jour. of Clin. Endocr.* **3**, n° 4, avril 1943, p. 218.
- LEIGHTY (J. A.), WICK (H. J.) et JEFFRIES (B. E.) — Percutaneous administration of estrogens followed by progestin in inducing sexual receptivity in spayed guinea pigs. *Endocr.* **28**, avril 1941, p. 593.
- LÆSEER (A. A.) — The resorption and action of follicular hormone rubbed into the skin. *The Jour. of Obst. and Gyn. of the Brit. Emp.* **44**, 1937, p. 710.
- MAC BRYDE (C. M.) — The production of breast growth in the human female by the local application of estrogenic ointment. *J.A.M.A.*, n° 11, 18-3-1939, p. 1045.

- MIESCHER (K.) et GASCHE (P.) — Application percutanée des hormones. Activité des hormones sexuelles appliquées par voie percutanée. Schweiz. Med. Wochens., n° 43, 1941, p. 1301.
- MIESCHER (K.) et GASCHE (P.) — Administration des hormones par voie percutanée. Helv. Med. Acta. Suppl. 6. Compl. du 7, 1940-1941, p. 93.
- MISHELL (D. R.) et MOTYLOFF (L.) — Treatment of senile vulvovaginitis with estrogenic ointment. Amer. Jour. of Obst. and Gyn. 39, 1940, p. 796.
- MOORE (C. R.), LAMAR (J. K.) et BECK (N.) — Cutaneous absorption of sex hormones. J.A.M.A. 111, 2-7-1938, p. 11.
- MUSSIO-FOURNIER (J. C.), MORATA-MARANO et ALBRIEUX (A.) — Action locale des hormones. Presse Médicale, 27-5-1939, n° 42, p. 844.
- MUSSIO-FOURNIER (J. C.) et ALBRIEUX (A.) — Contribution à l'étude de l'absorption des hormones sexuelles par la peau. A propos d'un cas d'hypertrichose faciale améliorée par des injections intra-dermiques de folliculine. Presse Médicale, 5/8-6-1940, p. 569.
- NETTER (A.) et WEILL-FAGE (C.) — Etude de la pénétration percutanée des hormones œstrogènes. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., n°s 15-16, mai 1950, p. 727.
- SATO (N.) — Cutaneous absorption of androgens. J.A.M.A. 117, n° 7, p. 571.
- SCARFF (R. W.) et SMITH (C. P.) — Proliferative and other lesions of the male breast. With notes on 2 cases of proliferative mastitis in stilbœstrol workers. The Brit. Jour. of Surg. 29, n° 116, 1942, p. 393.
- SCHILLER (W.) — Local applications of sex hormones. J.A.M.A. 117, n° 6, 9-8-1941, p. 472.
- SIGUIER (F.), JAYLE (M. F.) et BERTHAUX. — Intérêt du dosage des 17 cétostéroïdes dans certaines asthénies d'allure cryptogénique. Premiers essais thérapeutiques par l'absorption percutanée d'hormones androgéno-corticales. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, n°s 11-12, 1950, p. 514.
- SPENCE (A. W.) — Local inunction of testosterone in chronic mastitis. Lancet, 28-9-1940, p. 387.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.) — L'activité de la dihydrofolliculine par voie transcutanée chez le rat. Thérapie, T. 1, n° 6, p. 273.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.) — Sur l'activité de la dihydrofolliculine par voie transcutanée chez le rat. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 140, 11-5-1946, p. 255.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.) — Activité des œstrogènes de synthèse par voie transcutanée chez le rat. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 142, 10-7-1948, p. 895.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.) — Sur l'activité de la testostérone par voie transcutanée chez le rat. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 140, 9-11-1946, p. 825.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.) — Activité de la progestérone par voie transcutanée chez le lapin. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 142, 10-7-1948, p. 896.
- VOGEL (M.), MAC GAVACK (T. H.) et MELLOW (J.) — Effects of various estrogenic preparations on the vaginal mucosa. Amer. Jour. of Obst. and Gyn. 56, 1948, p. 269.
- VUNDER (P. A.) — Activité des hormones appliquées directement sur l'organe effecteur. Usp. Sovrem. Biol. S.S.S.R. 1945, 20, 25153.
- WELLS (L. J.) et LUND (J.) — Effects of steroid hormones upon the developmental separation of the prepuce from the glans penis. Jour. of Clin. Endocr. 7, mars 1947, p. 192.
- WHITTLE (C. H.) et LYELL (A.) — Precocity in a girl aged five : Due to stilbœstrol inunction. Proc. of the Roy. Soc. of Med. 41, n° 11, 1948, p. 760.
- WILLIAMS (W. L.), GARDNER (W. V.) et DE VITTA (J.) — Local inhibition of hair growth in dogs by percutaneous application of estrone. Endocr. 38, juin 1946, p. 368.
- ZONDEK (B.) — Folliculine. Klin. Wochensh. 48, 1929, p. 2229.
- ZONDEK (B.) — Application percutanée d'hormone folliculaire. Schweiz. Med. Wochensh. 65, 1935, p. 1168.
- ZONDEK (B.) — Cutaneous application of follicular hormone. Lancet, 14-5-1938, p. 1107.

Vu, le Président de Thèse :

L. JUSTIN-BESANÇON.

Vu, le Doyen :

L. BINET,

Vu et permis d'imprimer,

le Recteur de l'Académie de Paris :

Jean SARRAILH.

